



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

DIABETES MELLITUS TIPO II Y
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autora: Noelia Martín Peral

Tutor: Manuel R Benito de las Heras

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. PALABRAS CLAVE.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. OBJETIVOS.....	6
5. METODOLOGÍA.....	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
7. CONCLUSIONES.....	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	16

1. RESUMEN

El número de casos de Alzheimer ha aumentado en gran medida en los últimos años, lo que hace fundamental la búsqueda de nuevos tratamientos que sean más eficaces que los utilizados hasta ahora. Partiendo de esta base, vamos a estudiar la posible relación entre la DMII y el Alzheimer, dos patologías con una alta prevalencia a nivel mundial.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con DMII presentan mayor riesgo de presentar complicaciones cerebrales, como son el deterioro cognitivo y los accidentes cerebrovasculares, pero no se conoce de forma determinada por qué se produce esta relación ni como. Se han planteado múltiples mecanismos como son el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo de la glucosa a nivel cerebral y la producción alterada de amilina a nivel pancreático.

Se piensa que la amilina juega un papel muy importante debido que muestra relación con ambas enfermedades. Primero, durante la DMII, la secreción de amilina se ve alterada a lo largo de las fases de esta enfermedad, llegando a una gran disminución en las etapas finales y, segundo, la estructura de esta proteína muestra importantes similitudes con el β -amiloide, la principal molécula relacionada con el desarrollo del Alzheimer, ya que favorece la apoptosis neuronal a nivel, sobre todo, de hipocampo y materia gris, lo cual explica el deterioro cognitivo y comportamental que presentan los pacientes cuando esta enfermedad se va desarrollando.

2. PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo II, Alzheimer, amilina, hiperglucemia, resistencia a insulina, β -amiloide.

3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad de carácter metabólico en la que destaca la hiperglucemia, la cual es debida a un déficit en la secreción o en la acción de la insulina o por ambas^{1,2}.

A la hora de categorizar a un sujeto será fundamental la determinación de los valores de la glucemia: el valor normal tras un ayuno de 8 horas es de 70-100 mg/dl, considerandose estados prediabéticos aquellos que se encuentran entre 110 y 125 mg/dl y estado diabético a partir de 126 mg/dl¹.

El origen de esta enfermedad es multifactorial y poligénico, y es el resultado de complejas interacciones entre múltiples factores ambientales y genéticos¹.

Existen varios tipos de diabetes, pero los más habituales serán la diabetes mellitus tipo I, la diabetes gestacional y la diabetes mellitus tipo II¹.

En la DMI se produce un déficit absoluto en la síntesis de insulina debido a la atrofia de carácter autoinmune de los islotes β pancreáticos, lo cual guarda relación con múltiples predisposiciones genéticas e interacciones con varios factores ambientales, los cuales no están correctamente definidos en la actualidad, aunque la obesidad constituye una de las principales causas^{1,4}.

La diabetes gestacional ocurre cuando la función pancreática de la embarazada no es capaz de contrarrestar la resistencia a la insulina originada por hormonas como la prolactina, estrógenos, gonadotropina coriónica, cortisol y progesterona, las cuales son segregadas por la placenta durante el embarazo^{1,2}.

La DMII afecta a un elevado número de personas a nivel mundial, constituyendo el 90-95% de los pacientes diagnosticados. Es debida a una combinación de la resistencia periférica a la insulina y la disfunción de las células β del páncreas, lo cual les incapacita para responder de forma eficiente y compensar la resistencia. En este caso se desconoce de forma concreta cual es la etiopatogenia, pero si se afirma que son importantes factores de riesgo la obesidad, la edad, el sedentarismo, la hipertensión arterial, las dislipemias, las mujeres con diabetes gestacional previa y la predisposición genética. Su aparición suele ser gradual y asintomática, manifestándose posteriormente por sus complicaciones: infecciones, úlceras de difícil

curación, alteraciones a nivel renal y de retina y aparición de cetoacidosis de forma espontánea^{1,3}.

Los principales síntomas de la diabetes son poliuria, polidipsia y, a veces, polifagia y pérdida de peso. Se puede producir también glucosuria, por la incapacidad del riñón de reabsorber la glucosa del filtrado urinario, aumento de la gluconeogénesis hepática y la lipólisis del tejido adiposo e hiperlipoproteinemia¹.

La enfermedad de Alzheimer constituye el tipo de demencia más común, en la que los pacientes se caracterizan por un déficit progresivo de la función cognitiva y comportamental⁴, debido a la pérdida paulatina de neuronas, sobre todo en el hipocampo y en la materia gris. El riesgo de que se desarrolle esta enfermedad aumenta con la edad, siendo posible encontrarla en más del 50% de la población mayor de 85 años³.

Hay numerosos mecanismos implicados en su desarrollo, pero los más importantes serán la formación de las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares derivados de la hiperfosforilación de la proteína tau y pérdida de la función vascular y sináptica¹.

El β -amiloide es un pequeño fragmento derivado del A β PP (Precursor de la Proteína β -amiloide), un compuesto muy importante en el mantenimiento de la integridad y la regulación de la sinapsis (Figura 1A). El β -amiloide, al ser insoluble, se acumula de manera progresiva en el espacio extracelular, pudiendo llegar a producir la alteración de la sinapsis y, finalmente, la muerte celular (Figura 1B). La producción excesiva de β -amiloide lleva a la formación de placas, las cuales no son patológicas, ya que aparecen también en individuos sanos, pero con el tiempo pueden derivar en placas seniles, formadas por un núcleo de β -amiloide rodeado de proteínas inflamatorias, las cuales activan a las células de glia y otros componentes. En los pacientes con resistencia a la insulina, se combina una disminución del catabolismo de β -amiloide, por una disminución de la acción de la IDE, la cual también disminuye al aumentar los ácidos grasos libres (FFA); junto con un aumento de su síntesis, aumentando la formación de las placas seniles (Figura 1C)³.

Los ovillos neurofibrilares se forman en el interior de la neurona de forma fisiológica mediante la fosforilación de la proteína tau y son necesarios para el mantenimiento de la estructura del citoesqueleto. En el Alzheimer, se produce la hiperfosforilación de estas proteínas, llevando a la disociación de los ovillos y formando filamentos helicoidales emparejados que alteran la estructura del citoesqueleto y llevan a la célula al colapso³.

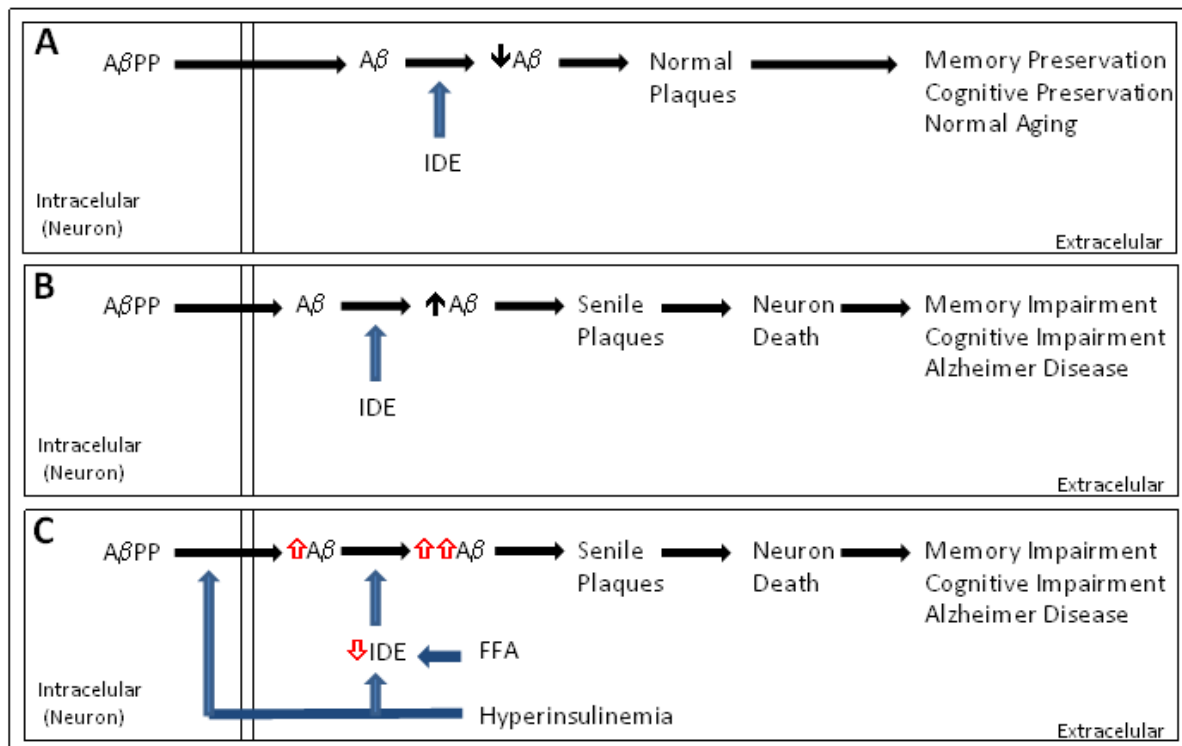


FIGURA 1: Moreira RO, Campos SC, Soldera AL. *Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from pathophysiology to treatment implications*. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul 18.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en establecer la posible relación existente entre ambas enfermedades mediante la revisión bibliográfica y, así, poder identificar potenciales dianas terapéuticas. Las fuentes utilizadas fueron obtenidas de las bases de datos Medline y PubMed.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo se basa en la revisión bibliográfica de aquella literatura que intenta establecer una posible relación entre la DMII y la enfermedad de Alzheimer. Los artículos utilizados han sido obtenidos mediante bases de datos de libre acceso, como PubMed y Medline, o aportados por el profesor. Las imágenes utilizadas se corresponden con la bibliografía citada.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes que presentan DMII tienen 2-5 veces más probabilidad de desarrollar Alzheimer que una persona no diabética. Esta relación ha sido demostrada mediante estudios realizados en modelos animales, principalmente en ratones, en los cuales se indujo la obesidad y la DMII mediante la dieta, presentando, posteriormente, alteraciones a nivel de la función cognitiva y comportamental, por lo que se ha considerado al Alzheimer como la “*diabetes de tipo 3*”⁴.

Existen numerosos puntos de conexión entre ambas enfermedades que vamos a analizar para poder aclarar esta relación y, así, encontrar un posible tratamiento frente al Alzheimer.

Resistencia a la insulina

Cuando se desarrolla la resistencia a la insulina, característica de la DMII, los niveles de esta hormona aumentan y se producen diferentes modificaciones a nivel cerebral que están muy relacionadas con el Alzheimer.

Normalmente, la insulina favorece el paso de los precursores de β -amiloide (A β PP) a través del aparato de Golgi y su secreción, favoreciendo la formación de los depósitos de β -amiloide (figura 2A). Cuando esta hormona se encuentra aumentada, el proceso se acelera, aumentando en exceso los niveles de β -amiloide (figura 2B)⁴.

En condiciones fisiológicas, la IDE (enzima encargada de la degradación de insulina) sería capaz de contrarrestar este aumento de β -amiloide, ya que también es capaz de eliminarlo. El problema aparece en los pacientes con DMII, ya que la actividad de esta enzima se ve disminuida y, por lo tanto, se favorece la acumulación del β -amiloide. Todo este proceso tiene una retroalimentación positiva, ya que tanto el precursor de β -amiloide (A β PP), como el β -amiloide compiten con la insulina por su receptor, afectando a la señalización y aumentando sus niveles^{3,4}.

La insulina también se encarga de mantener la estructura del citoesqueleto neuronal y su ensamblaje gracias a la formación fisiológica de ovillos neurofibrilares mediante la Akt fosforilación y la inhibición de GSK-3 β . Cuando se altera la señalización de la insulina puede causar la inhibición de la enzima PI3K/Akt y la activación de GSK-3 β (Glucógeno-sintasa

quinasa 3β), llevando al aumento de la fosforilación de tau y a la formación de los ovillos neurofibrilares (NFT), característicos del Alzheimer, los cuales alteran la integridad del citoesqueleto⁴.

En un estado de hiperglicemia, las especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentan, siendo capaces de activar a la enzima GSK- 3β , potenciando el proceso anterior. Las ROS son, además, determinantes de las complicaciones microvasculares de los diabéticos, especialmente de la neuropatía diabética⁴.

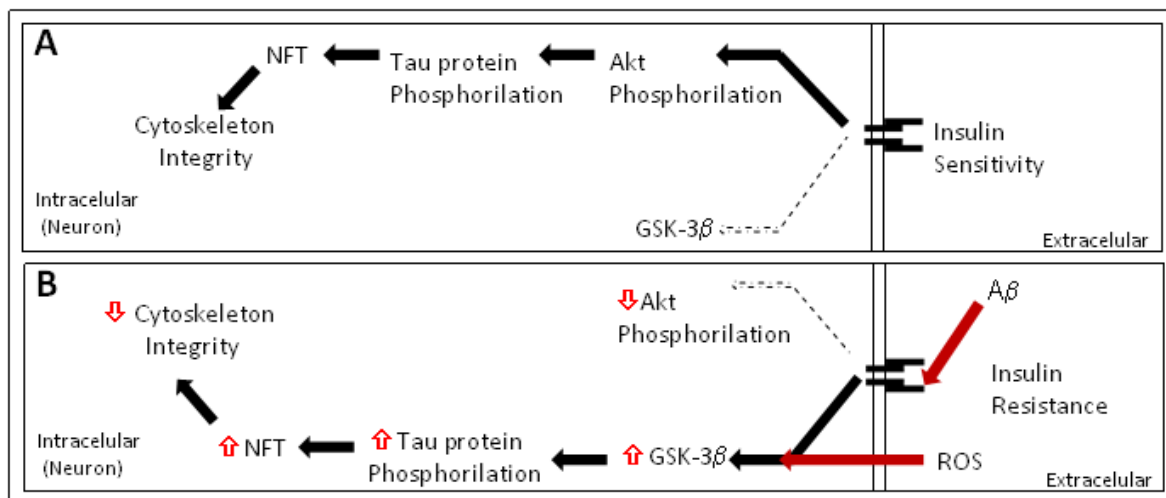
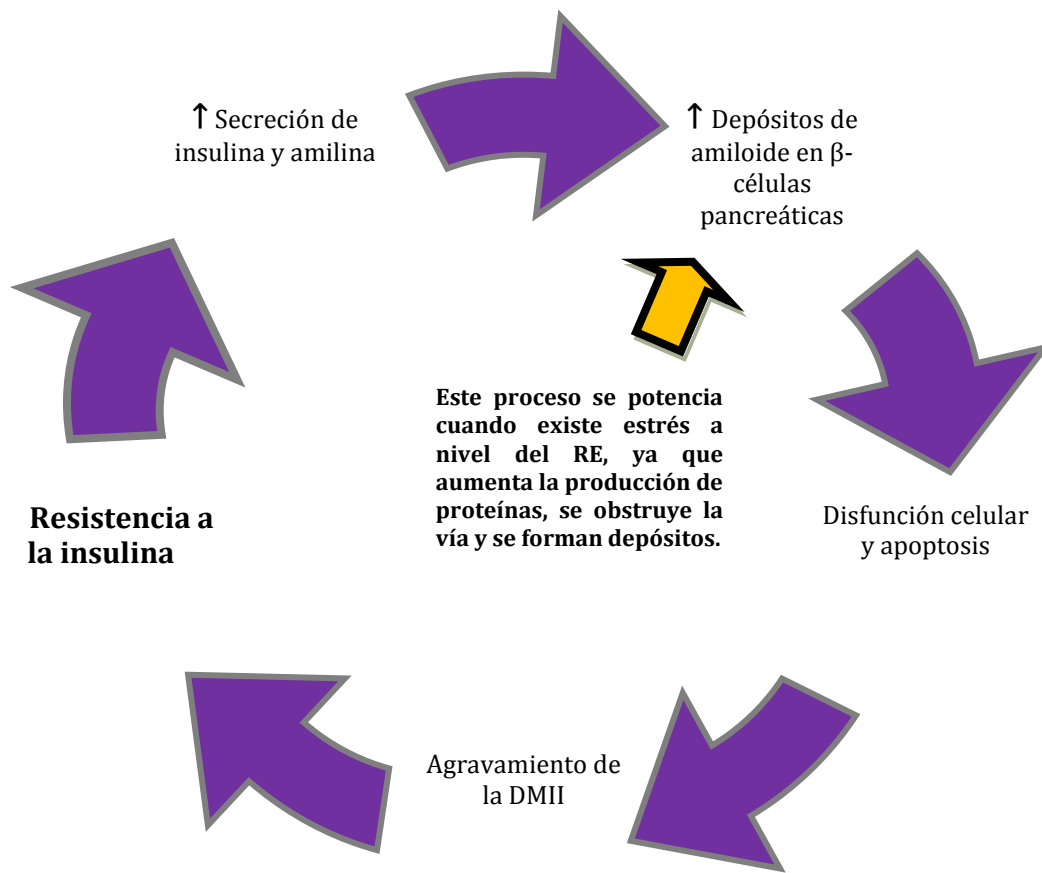


FIGURA 2: Moreira RO, Campos SC, Soldera AL. *Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from physiopathology to treatment implications*. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul 18.

La señalización alterada de la insulina y el IGF a nivel cerebral (resistencia cerebral a la insulina), también puede promover la alteración neurodegenerativa mediante otros mecanismos, entre los que se encuentran la disminución de la llegada de glucosa a nivel cerebral, produciéndose una reducción en su metabolismo; la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la alteración cerebrovascular y los desequilibrios en la neuroinflamación⁴.

Esta hipótesis se basa en investigaciones preclínicas y ensayos clínicos realizados recientemente que demuestran que todos aquellos compuestos con propiedades anti-diabetes actúan como neuroprotectores⁴.



Obesidad, grasa abdominal e inflamación

La presencia de grasa a nivel visceral favorece el incremento de los niveles de ácidos grasos libres, los cuales son capaces de inhibir la IDE (enzima que degrada la insulina), favoreciendo la acumulación de amilina a nivel de las células β -pancreáticas, causando su apoptosis. La grasa abdominal está fuertemente asociada con un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias y la resistencia a la insulina. Por estos motivos, entre otros, la obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) constituye una de las principales causas de aparición de DMII^{7,10}.

En los individuos con resistencia a insulina, el $\text{TNF-}\alpha$ se encuentra sobreexpresado en el tejido adiposo, el cual contribuye al fallo de las células β pancreáticas, al bloqueo del paso de β -amiloide desde el cerebro hasta la periferia para su eliminación y a la lipotoxicidad o aumento de los niveles de ácidos grasos libres. Al neutralizar los valores de $\text{TNF-}\alpha$, la sensibilidad a la insulina aumenta y disminuyen los niveles de ácidos grasos libres en sangre.

Amilina

La amilina (IAPP) es una hormona que se libera a nivel pancreático en respuesta a la ingesta de comida a la vez que la insulina, aunque la amilina no se encarga de regular el metabolismo, sino que responde ante estímulos metabólicos y ambientales⁵. Constituye uno de los componentes principales de los depósitos de amiloide de las células β de los pacientes con DMII, lo cual se cree que guarda relación con los depósitos de β -amiloide del Alzheimer^{4,5}.

Realiza numerosas funciones entre las que destacan la señal de saciamiento, la señal de adiposidad, la regulación del crecimiento celular, la modulación del proceso inflamatorio periférico y el control del gasto energético^{4,5}.

Es una hormona encargada de regular el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral, en el área postrema, núcleo del tracto solitario, núcleo lateral parabronquial y núcleo central de la amígdala cerebral⁵; mediante el control de la ingesta de comida, al igual que la colecistoquinina (CCK), limitar la velocidad de vaciamiento gástrico y disminuir la secreción pancreática de glucagón^{4,5}. Todas estas acciones las lleva a cabo de forma rápida y dependiente de la dosis, pudiendo ser bloqueadas por antagonistas como el AC187⁴.

Al hablar de señales de adiposidad nos referimos a tres hormonas: la leptina, la insulina y la amilina, encargadas de modificar la saciedad en función de la cantidad de tejido adiposo y de mantener el peso del individuo durante la etapa adulta. Se clasifican en dos tipos: las eventuales, dependientes de la ingesta, como son la insulina y la amilina; y las tónicas, de carácter constante, dependientes del tejido adiposo, como es la leptina. Si administramos un antagonista exógeno de estas señales de adiposidad, la cantidad de tejido adiposo aumenta⁴.

La amilina favorece el crecimiento celular y la regeneración, además de promover la repuesta al dolor y potenciar la neurogénesis en el hipocampo y el área postrema y la formación de sinapsis⁵. Para regular el proceso inflamatorio periférico activa el NLRP3 inflamasoma, el cual estimula la síntesis de IL-1 β , la cual, a través del receptor de CD36, aumenta el G-MCSF en los eosinófilos e inhibe la IL-5, mediadora de la supervivencia de los eosinófilos.

Otra de las funciones de la amilina será la de aumentar el gasto energético. Esta característica fue analizada en un estudio con ratas en el que se demostró que la reducción de grasa corporal era mayor en aquellas que habían recibido un aporte exógeno de amilina que los animales

control, alimentados de forma similar^{7,8,9}. Estos efectos los produce de forma similar a la leptina⁴.

En determinados estados patológicos, entre los que se encuentra la DMII, los monómeros solubles de amilina pueden formar agregados de carácter insoluble, llevándose a cabo el proceso de amiloidogénesis⁴. En este caso, la amilina pierde su función fisiológica y adquiere un efecto tóxico a distintos niveles del organismo, ya que es capaz de alterar la permeabilidad de la membrana al calcio, modificando su homeostasis y disminuyendo la viabilidad de células como los astrocitos y las neuronas. También se ha demostrado la toxicidad de esta proteína a nivel cardíaco y renal, acelerando el fallo cardíaco del diabético⁶.

Normalmente, esto ocurre cuando los niveles de amilina superan los márgenes normales. La proteína cambia su estructura y adquiere la forma de lámina β , la cual favorece la agregación por la formación de puentes de hidrógeno entre las distintas láminas⁴.

Las alteraciones en el procesamiento de la amilina llevan a la formación de depósitos de amiloide, los cuales contribuyen a la destrucción de las células β pancreáticas mediante la activación de la apoptosis celular, contribuyendo al desarrollo de la DM. El proceso de formación de depósitos de amiloide esta favorecido, además, por estados prolongados de hiperglicemia, característicos de individuos con resistencia a la insulina, y en pacientes con un aumento de los ácidos grasos libres a nivel plasmático⁴.

Otro proceso que potencia la formación de depósitos es el estrés a nivel del retículo endoplasmático, el cual es característico en el paciente con DMII, ya que en este caso las síntesis de la insulina y, en consecuencia, la amilina se encuentran potenciadas, obstruyendo la vía. Normalmente, este orgánulo transporta estas proteínas a través de él y, después, pasan al aparato de Golgi, dónde se constituyen los gránulos de secreción y se permite la exocitosis. Cuando existe estrés, aparecen las UPR (respuesta de proteínas sin plegar) características, contribuyendo al aumento de la síntesis de proteínas y a una mayor obstrucción de la vía. Estas UPR favorecen la plegación de las proteínas y su posterior agregación. En condiciones homeostáticas, las proteínas mal plegadas son degradadas por el proteasoma, evitando la formación de los depósitos. El problema aparece cuando estos sistemas de degradación fallan, ya que llevan a la célula a la apoptosis⁴.

En las etapas tempranas de la enfermedad, el estrés crónico debido a la hiperglicemia produce la sobreexpresión de pro-amilina y amilina potencia la formación de oligómeros tóxicos, los

cuales se acumulan en vacuolas autofágicas dentro del citosol, ya que no se fusionan con los lisosomas para ser destruidas, alterando la estructura de las membranas de orgánulos como la mitocondria. La alteración mitocondrial se traduce en un aumento del estrés oxidativo y la formación de ROS, los cuales dañan las estructuras celulares y llevan a la muerte celular^{4,6}.

Existe similitudes entre los depósitos de β -amiloide relacionados con el Alzheimer y los depósitos de amilina pancreáticos: tienen una estructura secundaria en forma de lámina β , se unen al mismo receptor, el CTR-RAMP₃ (Figura 3), y son degradados por la misma proteasa, la IDE^{5,6}. Los depósitos de β -amiloide se forman a partir de los precursores APP, los cuales son procesados por dos vías: la secretora y la amiloidogénica. La primera forma fragmentos solubles, siendo la más común en condiciones fisiológicas; la segunda forma productos proteolíticos que tienden a autoagregarse, formando, primero, monómeros y, después, oligómeros, los cuales son los que forman las placas de amiloide. Estas placas son consideradas las formas más tóxicas, ya que interactúan con las neuronas y las células de glía, causando la disfunción mitocondrial y el consecuente estrés oxidativo, alterando las rutas de señalización intracelular y la plasticidad de la sinapsis, llevando, incluso, a la apoptosis⁴.

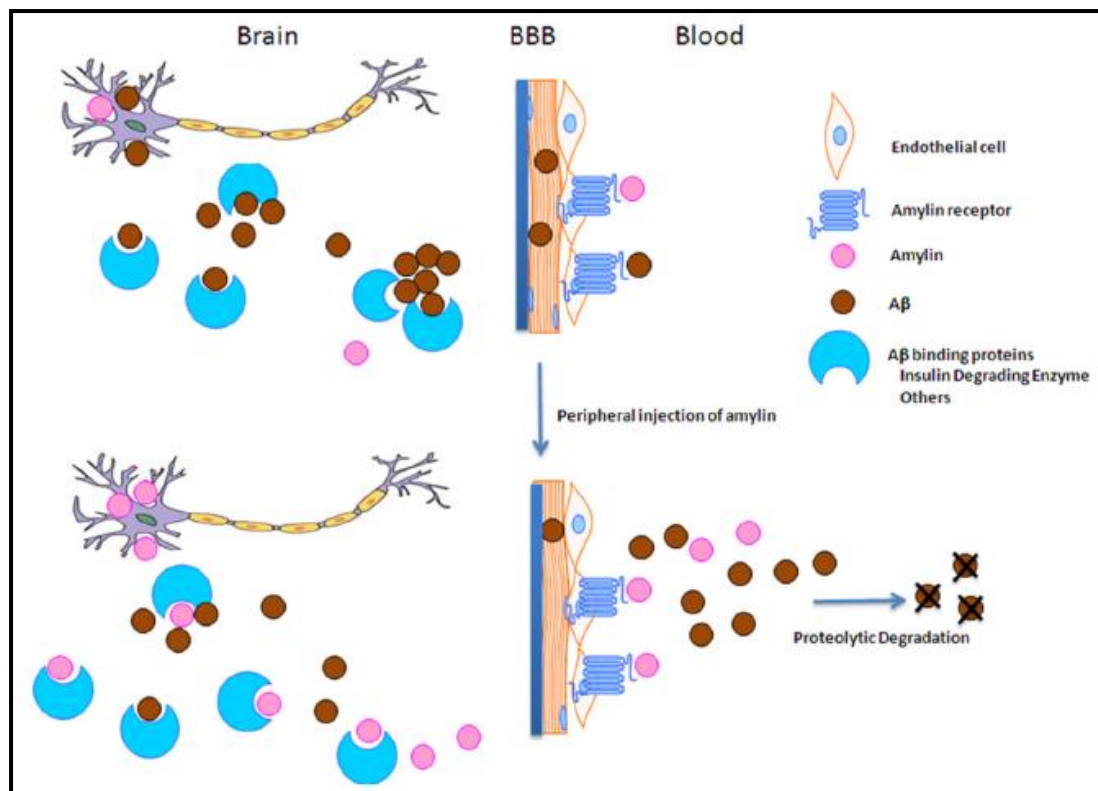


FIGURA 3: Qiu WQ, Zhu H: "Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer's disease?" Front Aging Neurosci. 2014.

La ruta amiloidogénica se ve estimulada cuando aumentan los niveles de β -amiloide y cuando existen condiciones patológicas. Para mantener las condiciones fisiológicas es necesaria la prevalencia del equilibrio entre la producción de β -amiloide a nivel cerebral y su eliminación, en la cual son fundamentales la apolipoproteína E (Apo-E) y la IDE (enzima que degrada la insulina), ya que evitan la autoagregación del β -amiloide y favorecen su aclaramiento⁴.

Cuando aparece la mutación Apo-E ϵ -4, esta actúa con factor de riesgo para el desarrollo del Alzheimer, ya que altera el aclaramiento del β -amiloide a nivel central, favoreciendo su agregación en forma de placas. Además, en la DMII este aclaramiento se ve alterado por la disminución de la IDE, lo cual constituye un importante punto de unión entre las dos enfermedades de estudio⁴.

Existe una hipótesis basada en estudios realizados en ratones “humanizados” que habla de la amilina como un “segundo amiloide”, en la cual la amilina secretada por el páncreas es capaz de atravesar la BHE, accediendo al SNC, llegándose a detectar depósitos a nivel del lóbulo temporal y los vasos sanguíneos⁶. En estos estudios, a los animales se les induce un aumento de los niveles de amilina mediante aportes externos, favoreciendo un aumento de los precursores amiloidogénicos y llevando a la formación de las placas. Estos agregados producen una alteración morfológica del tejido, causando la curvatura de los capilares en el punto de acumulación, neuroinflamación, activación de la microglía y la consecuente pérdida progresiva de la función cognitiva y comportamental por la pérdida de neuronas^{4,6}.

Tanto la amilina como el β -amiloide se unen al complejo receptor CTR-RAMP₃, compitiendo por su unión, de tal manera que una disminución en los valores de amilina favorecen la unión del β -amiloide al complejo, promoviendo su agregación (Figura 3). Por el contrario, cuando los niveles de amilina aumentan, ya sea de forma natural o por administración de aportes exógenos de amilina o de su análogo pramlintida, se aumenta el aclaramiento del β -amiloide, actuando como neuroprotectores y mejorando la capacidad de la memoria y el aprendizaje^{4,5}. Por todo esto, se está analizando la posibilidad de utilizar a la amilina y sus análogos como posibles tratamientos frente al Alzheimer, siendo más positivo el efecto de la pramlintida porque no tiene capacidad de agregarse y potencia las funciones de la amilina a nivel cerebral, entre las que se encuentra el aumento del metabolismo de la glucosa, la relajación de la estructura cerebrovascular y la modulación de la inflamación, además de mejorar la visión espacial y la capacidad de ejecución, pero no mejora la capacidad de lenguaje y atención⁵. La

pramlintida también es capaz de aumentar en el hipocampo la expresión del marcador sináptico sinapsin I y de la quinasa-5 dependiente de ciclina, disminuyendo la inflamación y el estrés oxidativo a este nivel⁵.

Durante las distintas etapas de la DMII, la secreción de amilina e insulina varían. Al principio, la secreción de ambas hormonas se ve aumentada, causando estrés a nivel de retículo endoplasmático de las células β pancreáticas, llevándolas a la disfunción y apoptosis; también se produce una acumulación a nivel central que favorece el desarrollo del β -amiloide en las etapas posteriores, en las cuales, los niveles de ambas hormonas se ven reducidos⁵ (Figura 4). Ambas proteínas son diabetogénicas y aumentan el riesgo cardiovascular por varios motivos como son un aumento de la lipólisis, aumentando los ácidos grasos libres, una potenciación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el compromiso de los receptores avanzados de los productos finales de glicación, el aumento de la inflamación y del estrés oxidativo⁶.

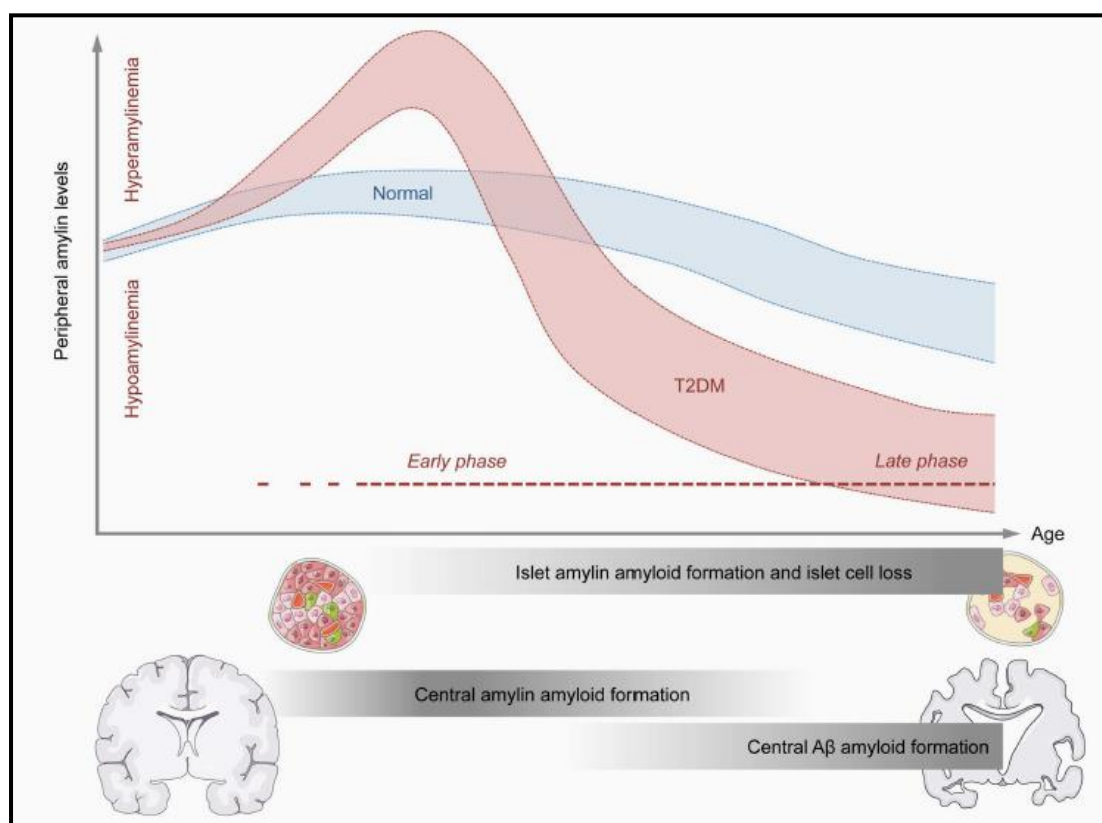


FIGURA 4: Lutz TA, Meyer U “Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders”. Front neurosci. 2015.

7. CONCLUSIÓN

Los estudios epidemiológicos demuestran una clara asociación entre ambas enfermedades, siendo la resistencia a la insulina, la obesidad y la amilina los principales puntos de conexión.

La resistencia a la insulina muestra una importante relación, ya que favorece, a nivel cerebral, la alteración de la IDE y el consecuente aumento del β -amiloide, el cual compite por el receptor de insulina y altera su señalización, favoreciendo la pérdida de neuronas por alteración de la estructura del citoesqueleto. Este proceso se ve potenciado por el aumento de las especies reactivas de oxígeno que se generan de forma característica en la DMII.

En cuanto a la obesidad, está demostrado que favorece el desarrollo de la DMII, ya que favorece la disfunción de las células β pancreáticas y, además, aumenta los niveles de TNF- α , el cual impide el aclaramiento del β -amiloide cerebral, contribuyendo al desarrollo de las placas β .

La amilina, a pesar de constituir una hormona con importantes funciones fisiológicas, representa un importante punto de conexión entre ambas enfermedades de una forma bastante contradictoria.

Por un lado, en las primeras etapas de la DMII, al verse aumentada la liberación de insulina, la secreción de amilina también aumenta, induciendo el proceso amiloidogénico al verse alterada la estructura proteica y formar las láminas β . Estas láminas se autoagregan fácilmente y se piensa que guardan una importante relación con los depósitos de β -amiloide, característicos de la enfermedad de Alzheimer, al presentar una estructura similar, unirse al mismo receptor y degradarse por la misma proteasa. Por lo tanto, la amilina constituye un importante factor de riesgo y punto de arranque en el desarrollo del Alzheimer.

Su papel contradictorio queda remarcado en la segunda fase de la DMII, en la cual la liberación de amilina e insulina se ve disminuida de forma drástica, ya que se piensa que tanto la amilina como sus análogos estructurales sintéticos, como la pramlintida, tienen una función neuroprotectora, si se administran de forma exógena, al favorecer el aclaramiento del β -amiloide al competir por el mismo receptor. En este caso, la pramlintida constituiría un mejor tratamiento frente a la progresión del Alzheimer que la amilina, ya que el análogo estructural no tiene la capacidad de autoagregarse y la amilina sí.

BIBLIOGRAFÍA

1. “Principios de bioquímica clínica y patología molecular” Álvaro González Hernández.
2. American Diabetes Association (ADA).
3. Moreira RO, Campos SC, Soldera AL. *Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s Disease: from physiopathology to treatment implications*. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul 18.
4. Lutz TA, Meyer U. “Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders”. Front neurosci. 2015.
5. Qiu WQ, Zhu H: “Amylin and its analogs: a friend or foe for the treatment of Alzheimer’s disease?” Front Aging Neurosci. 2014.
6. Jackson K, Barisone GA, Dieaz E, Jin LW, DeCarli C, Despa F. “Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease?” Ann Neurol. 2013.
7. Isaksson B., Wang F, Permert J., Olsson M, Fruin B, Herrington MK, et al. “Chronically administered islet amyloid polypeptide in rats serves as an adiposity inhibitor and regulates energy homeostasis”. Pancreatology 2005
8. Roth JD, Hughes H, Kendall E, Baron AD, and Anderson CM “Antiobesity effects of the beta-cell hormone amylin in diet-induced obese rats: effects on food intake, body weight, composition, energy expenditure and gene expression”. Endocrinology 2006.
9. Mack C, Wilson J, Athanacio J, Reynolds J, Laugero K, Guss S et al. “Pharmacological actions of the peptide hormone amylin in the long-term regulation of food intake, food preference and body weight”. Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007.
10. Climie RE, Moran C, Callisaya M, Blizzard L, Sharman JE, Venn A, Pahn TG, Beare R, Forbes J, Blackburn NB, Srikanth V: “Abdominal obesity and brain atrophy in type 2 diabetes mellitus”. PloS one. 2015.